

Влияние липоидоза коллагеновых волокон на развитие атеросклеротических бляшек коронарных артерий при ишемической болезни сердца

В. С. Жданов, И. П. Дробкова, В. Г. Цыпленкова, С. П. Веселова

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, г. Москва

Абстракт

Целью настоящего исследования является изучение патоморфологических изменений коллагеновых волокон (КВ) и других структурных компонентов атеросклеротических бляшек (АБ) коронарных артерий при ишемической болезни сердца (ИБС), их роли в развитии нестабильности бляшек и морфогенезе атеросклероза, а также оценка плейотропных эффектов статинов на процессы стабилизации АБ.

Материал и методы. Изучены эндартерэктомированные сегменты коронарных артерий, полученные при операциях их шунтирования у 92 больных ИБС в возрасте от 55 до 73 лет. Использованы гистологические и гистохимические методы исследования КВ, липидов, макрофагов, гладкомышечных клеток (ГМК) атеросклеротических бляшек. В 9 наблюдениях была проведена электронная микроскопия сегментов коронарных артерий.

Для количественной характеристики морфологических признаков АБ было проведено компьютерное морфометрическое исследование 85 АБ коронарных артерий 19 мужчин с ИБС, не получавших липид-снижающих препаратов, и 30 больных, принимавших статины более 3 месяцев. Оценка изучаемых структурных компонентов проводилась методом компьютерной морфометрии с использованием системы анализа и цифровой обработки изображений.

Результаты. Липоидоз КВ атеросклеротических бляшек при ИБС встречается постоянно, сопровождается деструкцией КВ и является одним из факторов, способствующих развитию нестабильности бляшек. Ультроструктурные исследования АБ коронарных артерий выявили наличие липидных масс между фибриллами КВ и деструктивные изменения последних. Морфометрический анализ структурных компонентов АБ и их соотношения позволил выделить бляшки, различающиеся по степени стабильности. Степень уязвимости нестабильных бляшек определялась уменьшением количества стабилизирующих структур, преимущественно КВ, и зависела также от содержания липидов и макрофагов. Структурные изменения, происходящие в нестабильных АБ под влиянием статинов, связанные с уменьшением площади липидов и макрофагов с одновременным увеличением КВ, являются отражением плейотропных эффектов этих препаратов и свидетельствуют об их положительном влиянии на процессы, касающиеся метаболизма липидов, воспаления сосудистой стенки и стабилизации внеклеточного матрикса.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, коллагеновые волокна, нестабильность атеросклеротических бляшек, статины.

Effect of collagen fiber lipoidosis on the development of coronary atherosclerotic plaques in coronary heart disease

V.S. Zhdanov, I. P. Drobkova, V.G. Tsyplenkova, S.P. Veselova

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

Objective. *To examine pathomorphological modifications of collagen fibers (CF) and some structural components of coronary atherosclerotic plaques (AP) in CHD and their role in the development of plaque instability and morphogenesis of atherosclerosis and evaluate pleiotropic effects of statins on stabilization of AP.*

Materials and methods. *Endarterectomized segments of coronary arteries from 92 patients with CHD aged 55–73 years undergoing coronary bypass surgery. Collagen structures, lipids, macrophages and SMC were studied by histological and histochemical methods. Segments from 9 patients were examined under electron microscope.*

Computed morphometry of AP was performed in 85 AP in coronary arteries of 19 male patients with CHD and in 30 male and female patients on statins from 3 months to 3 years and longer.

Results. *Lipoidosis of collagen fibers in coronary AP was observed in all CHD patients. It coincided with destruction of CF fibers, being a factor facilitating the development of plaque instability. Electron microscopy revealed accumulation of lipid masses between CF fibrils and destruction of these fibrils. Morphometric analysis has revealed AP with varied degrees of stability. Vulnerability of unstable AP was determined by reduced number of stabilizing structures, predominantly of collagen fibers, and depended to a lesser degree on lipid and macrophage contents. Structural changes in unstable AP under the effect of statins (decreased areas occupied by lipids and macrophages and increased area of CF) reflect pleiotropic effects of these drugs and indicate that they produce positive effects on the processes associated with lipid metabolism, vascular wall inflammation and extracellular matrix stabilization.*

Keywords: *atherosclerosis, coronary heart disease, collagen fibers, instability of atherosclerotic plaques, statins.*

Одной из актуальных проблем современной кардиологии является изучение механизмов развития нестабильности атеросклеротических бляшек (АБ) в коронарных артериях (КА) при ишемической болезни сердца (ИБС), которая часто является причиной возникновения острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда [1, 2]. Несмотря на многолетние исследования атеросклероза, некоторые положения морфогенеза атеросклеротических поражений остаются недостаточно ясными. Динамика изменений в уже сформированных атеросклеротических поражениях, прежде всего в фиброзных частях бляшек, остается недостаточно изученной.

Фибриллярный коллаген играет двоякую роль в плане роста и стабильности бляшки. При высокой продукции коллагена бляшка увеличивается в размерах, что ведет к стенозированию и окклюзии артерии. «Недостаточность» коллагена ведет к нестабильности бляшки – повышению вероятности ее разрыва. Таким образом, коллаген играет определяющую роль как в увеличении размеров АБ, так и в ее механической стабильности. Для повышения стабильности АБ используется липид-снижающая терапия, в частности, препараты статинового ряда, наиболее широко применяемые для лечения гиперлипидемий. Они также оказывают влияние на процессы, связанные с метаболизмом сосудистой стенки, так называемые плеiotропные эффекты, которые обусловлены ингибированием синтеза изопреновых производных в цепи обмена мевалоновой кислоты [3–4].

Целью настоящего исследования является изучение патоморфологических изменений коллаген-

новых волокон (КВ) и ряда структурных компонентов атеросклеротических бляшек КА при ИБС, их роли в развитии нестабильности бляшек и морфогенезе атеросклероза, а также оценка плеiotропного действия статинов на процессы стабилизации АБ.

Материалы и методы

Изучены эндартерэктомизированные (ЭАЭ) сегменты КА, полученные при операциях их шунтирования у 92 больных хронической ИБС в возрасте от 55 до 73 лет, проведенных в отделе сердечно-сосудистой хирургии (руководитель – академик РАН Р. С. Акчури́н). Длина исследуемых сегментов КА колебалась от 4 до 12 см. КА рассекали на поперечные блоки длиной 3–4 мм и готовили криостатные и парафиновые срезы. Срезы окрашивали с целью выявления липидов (ЛП) жировым красным О, эластических волокон – орсеином, коллагеновых структур – пикрофуксином по методу Ван Гизона и по Массону. Кальциевые компоненты бляшек выявляли по Коссу. Для выявления макрофагов (Мф) использовали гистохимическую реакцию азосочетания на кислую фосфатазу. Выявление НАД-диафоразы позволило визуализировать ГМК.

Для количественной характеристики морфологических признаков АБ было проведено компьютерное морфометрическое исследование 85 АБ коронарных артерий 19 мужчин с ИБС, не получавших липидснижающих препаратов, и 30 больных, принимавших статины от 3 месяцев до 1 года и более. Больные, принимавшие статины со сходными фармакологическими эффектами (симвастатин, аторвастатин,

розувастатин), объединены в одну группу. Оценка изучаемых структурных компонентов АБ проводилась методом компьютерной морфометрии с использованием системы анализа и цифровой обработки изображений (Adobe Photoshop 7.0). Площадь, занятая указанными структурами, представлена в процентах от площади всей АБ. Полученные данные позволили определить индекс нестабильности (ИН) АБ как отношение суммы площадей, занятых ЛП и Мф, к сумме площадей, занятых КВ и ГМК в атеросклеротической бляшке [5]. Липиды и клетки воспаления являются дестабилизирующими АБ факторами, а ГМК и коллагеновые волокна, напротив, стабилизируют ее. АБ, имеющие $ИН \leq 1$, оценивались как стабильные, имеющие $ИН > 1$ – как нестабильные.

В 9 наблюдениях была проведена электронная микроскопия ЭАЭ сегментов КА. Готовили полутонкие и ультратонкие срезы биоптатов. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, ультратонкие срезы толщиной 50–70 нм изучали в электронном микроскопе при увеличении от 10 до 25 тысяч раз.

Проводилась также поляризационная микроскопия срезов КА после окрашивания их на липиды.

При диагностике АБ учитывали выраженность и особенности их липидного и фиброзного компонентов, включая наличие атероматозных очагов, липоидоза волокнистых структур, липидных эрозий интимы, наличие воспалительных явлений и кальциноза артерий. Отмечалось также наличие деструктивных изменений покрышки бляшек (истончение, надрывы/разрывы и кровоизлияния).

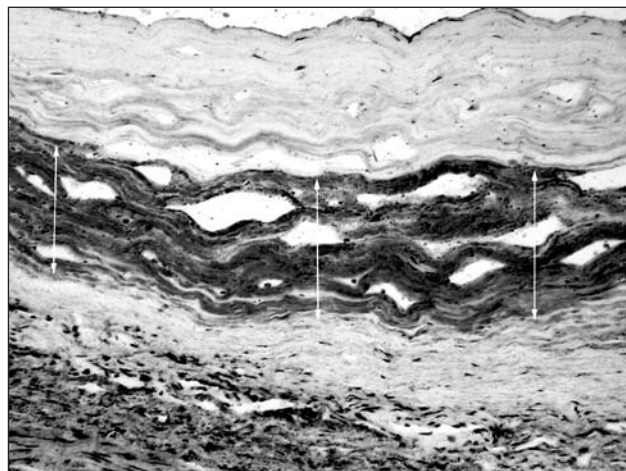
Результаты исследования

Микроскопические исследования атеросклеротических бляшек КА при хронической форме ИБС выявили характерные их изменения. Наиболее частые изменения, особенно в фиброзных частях бляшек, характеризуются развитием инфильтрации КВ (основного элемента фиброзных атеросклеротических бляшек) липидами (липоидоз коллагеновых волокон, ЛКВ). Это явление отмечалось во всех исследованных нами случаях ИБС. Для ЛКВ характерно увеличение толщины КВ вследствие инфильтрации липидами, причем в местах выраженного липоидоза отмечается наиболее значительное ослабление их окрашиваемости специальными методами для выявления КВ.

Наиболее легкая степень ЛКВ характеризуется однородной равномерной инфильтрацией части КВ мелкозернистыми отложениями липидов (рис. 1).

В большинстве случаев отмечается распространенный ЛКВ, охватывающий значительную часть или практически все КВ в атеросклеротических бляшках; контуры КВ становятся менее четкими, местами плохо различимыми. Иногда наблюдается наличие липидных масс в виде разнородных по размерам зернистых и глыбчатых частиц. Эти

Рис. 1. Липоидоз коллагеновых волокон в средней части атеросклеротической бляшки. Окраска жировым красным О; $\times 200$



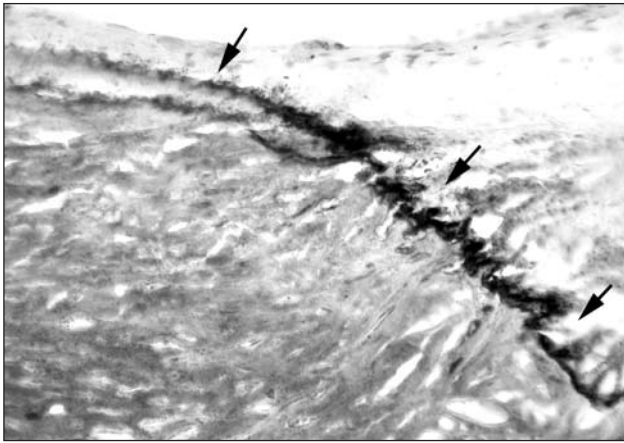
Примечание: зона липоидоза коллагеновых волокон обозначена стрелками.

липидные массы содержат большое количество кристаллических структур, обладающих двоякопреломляющим эффектом при поляризационной микроскопии, и являются типичными для кристаллов эфиров холестерина. Такие изменения КВ отмечались наиболее часто в глубоких слоях большинства фиброно-липидных АБ. Иногда двоякопреломляющие липидные частицы обнаруживаются даже в отдельных КВ вне бляшек.

В большинстве случаев на отдельных участках АБ, преимущественно в области их основания, а иногда на большем их протяжении, липидсодержащие КВ подвергаются деструктивным изменениям. При этом отмечается частичная утрата волокнистости КВ, которая сохраняется только в отдельных волокнах, преимущественно на периферии атеросклеротической бляшки. Наблюдается частичное или полное разрушение КВ с появлением на их месте аморфных липидных масс, среди которых встречаются фрагменты измененных липидсодержащих КВ.

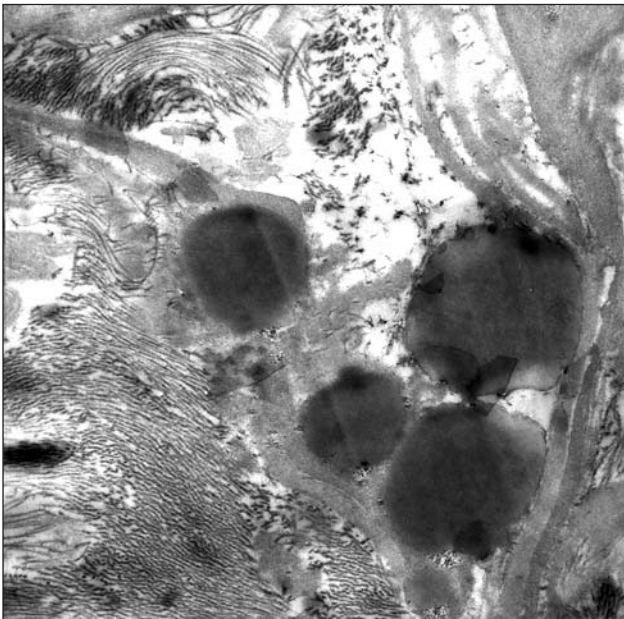
Деструктивные изменения липидсодержащих КВ в атеросклеротических бляшках сопровождаются накоплением в бляшках мелкозернистых аморфных липидных частиц, то есть происходит образование очагов атероматоза в толще фиброзных бляшек. В далеко зашедших случаях ЛКВ наблюдается разрушение липидсодержащих КВ на значительном или на большем протяжении фиброзной бляшки, что, по существу, приводит к формированию атероматозной бляшки. В пользу такой трактовки развития части атероматозных бляшек указывает наличие по всей их толще большого количества деструктивно измененных липидсодержащих КВ с нечеткими прерывистыми контурами, с частичной утратой их волокнистости.

Рис. 2. Кальциноз на периферии атеросклеротической бляшки в зоне деструктивных изменений коллагеновых волокон. Окраска жировым красным O; x100



Примечание: зона кальциноза обозначена стрелками.

Рис. 3. В атеросклеротической бляшке отмечается деструкция коллагеновых фибрилл, прилежащих к липидным включениям в виде округлых гомогенных образований. Электронная микроскопия; x 40 000



По периферии очагов с резко выраженными деструктивными изменениями липидсодержащих КВ часто отмечалось появление мелкозернистых отложений известковых частиц (рис. 2).

Эти данные позволяют заключить, что липоидоз КВ с деструктивными изменениями является одной из причин развития некрозов в бляшках с их последующей кальцификацией.

Электронная микроскопия АБ выявила значительные изменения в структуре коллагена как

в самой бляшке, так и в прилежащих участках интимы коронарных артерий. Ультраструктурный анализ показал явления разволокнения коллагена на отдельные фибриллы. Фибриллы КВ местами имели разную направленность в пределах одного пучка, часто были фрагментированы на отдельные короткие сегменты. Поперечная исчерченность КВ не всегда определялась. Между измененными фрагментированными фибриллами выявлялись липидные включения округлой или овальной формы, тесно прилегающие к фибриллам (рис. 3).

Отмечались значительные поля КВ, инфильтрированных липидами. В некоторых местах контакта коллагеновых фибрилл с липидами отмечались участки слипания фибрилл между собой с потерей их первоначальной структуры. Отдельные дегенеративно измененные клетки, обнаруженные между коллагеновыми массами, имели признаки ГМК и макрофагов. Состояние этих клеток можно определить как «сжатый некроз» – апоптоз.

Оценка отдельных структурных компонентов АБ и их соотношения позволила выделить АБ, различающиеся по степени стабильности, определив их индекс нестабильности (ИН), представляющий отношение площадей дестабилизирующих (ЛП и Мф) и стабилизирующих (КВ и ГМК) структур бляшки. Нестабильные АБ, в отличие от стабильных, характеризовались, с одной стороны, увеличением содержания ЛП и Мф более чем в 2 раза, с другой стороны – содержанием коллагеновых структур в нестабильных АБ, по сравнению со стабильными, было меньше на 31,1% (табл. 1).

Таким образом, площадь, занимаемая дестабилизирующими структурами ЛП и Мф в нестабильных АБ, в отличие от стабильных, значительно увеличена, а стабилизирующими, преимущественно КВ, – снижена.

Результаты исследования показали, что нестабильные АБ имеют разную степень уязвимости. Для определения структур АБ, ответственных за прогрессирование нестабильности, был проведен анализ полученных данных в зависимости от величины ИН. По мере возрастания ИН в нестабильных АБ отмечалось практически одинаковое содержание дестабилизирующих структур (ЛП и Мф), которое колебалось от 34,8% до 40,2%. Содержание стабилизирующих компонентов (КВ и ГМК), напротив, значительно снижалось с увеличением ИН с 20,7% до 8,5% ($p < 0,05$) и было связано в основном с прогрессирующим снижением коллагеновых волокон в нестабильных АБ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что степень уязвимости нестабильных АБ определяется главным образом уменьшением количества стабилизирующих структур, преимущественно коллагеновых волокон, и в меньшей степени зависит от содержания ЛП и Мф.

У больных ИБС, получавших липидснижающую терапию (статины), также обнаружены нестабильные АБ коронарных артерий, но степень их

Таблица 1. Площадь, занимаемая различными морфологическими структурами в атеросклеротических бляшках, и индекс их нестабильности коронарных артерий больных ИБС, не принимавших статины (в % от площади АБ) ($M \pm m$)

Морфологические структуры АБ	ЛП	Мф	КВ	ГМК	ИН
Стабильные АБ (n = 19)	14,1 ± 2,6***	3,4 ± 1,3**	20,5 ± 2,7*	3,8 ± 0,7	0,6 ± 0,07***
Нестабильные АБ (n = 32)	31,1 ± 2,4	7,2 ± 0,7	14,1 ± 1,4	3,0 ± 0,4	2,3 ± 0,3

Примечание: АБ – атеросклеротическая бляшка; ГМК – гладкомышечные клетки; КВ – коллагеновые волокна; ЛП – липиды; Мф – макрофаги; ИН – индекс нестабильности АБ; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ($M \pm m$) – средние значения показателей ± ошибка среднего. По сравнению с нестабильными АБ: * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,001$.

Таблица 2. Площадь, занимаемая различными морфологическими структурами в нестабильных атеросклеротических бляшках, и индекс их нестабильности коронарных артерий больных ИБС, принимавших и не принимавших статины (в % от площади АБ) ($M \pm m$)

Морфологические структуры АБ	ЛП	Мф	КВ	ГМК	ИН
Нестабильные АБ больных, не принимавших статины (n = 32)	31,1 ± 2,4**	7,2 ± 0,7***	14,1 ± 1,4*	3,0 ± 0,4	2,3 ± 0,3***
Нестабильные АБ больных, принимавших статины (n = 36)	23,7 ± 1,8	4,4 ± 0,5	18,7 ± 1,7	2,9 ± 0,3	1,3 ± 0,2

Примечание: АБ – атеросклеротическая бляшка; ГМК – гладкомышечные клетки; КВ – коллагеновые волокна; ЛП – липиды; Мф – макрофаги; ИН – индекс нестабильности АБ; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ($M \pm m$) – средние значения показателей ± ошибка среднего. По сравнению с нестабильными АБ больных, принимавших статины: * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,01$.

уязвимости была существенно ниже, чем у не получавших. Содержание ЛП и Мф в нестабильных АБ больных, получавших статины, значительно меньше, а коллагеновых волокон больше по сравнению с АБ пациентов без этой терапии (табл. 2). Содержание ГМК в нестабильных АБ коронарных артерий обеих групп больных оставалось практически неизменным.

В результате структурных изменений в нестабильных АБ ИН атеросклеротических бляшек был ниже на 40% у больных на терапии статинами. Это связано, с одной стороны, с ограничением действия дестабилизирующих факторов (ЛП и Мф), с другой – с увеличением коллагеновых волокон как структуры, отвечающей непосредственно за устойчивость бляшек к разрыву, и оценивается как фактор положительного влияния статинов на процесс их стабилизации.

Обсуждение

Развитие и прогрессия атеросклероза наблюдается на протяжении всей жизни человека. Механизмы

развития атеросклероза имеют свои особенности в зависимости от многих факторов, в том числе состояния клеточных и внеклеточных структур сосудистой стенки. В настоящее время КВ рассматриваются как один из основных стабилизирующих факторов АБ, поэтому приведенные данные, свидетельствующие о значительных изменениях КВ при ИБС, представляют несомненный интерес. Полученные данные об изменениях КВ бляшек позволяют оценить некоторые механизмы развития нестабильности атеросклеротических бляшек в КА, отметить роль липоидоза КВ в патогенезе этого состояния.

В фиброзно-липидных и фиброзных атеросклеротических бляшках КВ часто являются преобладающим компонентом. По данным различных исследований КВ определяют в значительной степени стабильность атеросклеротических бляшек [6, 7]. Во всех исследованных нами случаях ИБС в той или иной степени отмечена патология КВ, которая выражается в инфильтрации их липидами. ЛКВ в атеросклеротических бляшках часто сопровождается значительным утолщением КВ и деструктивными изменениями, что может быть

одной из причин усиления стенозирования КА. Хотя ЛКА был отмечен В. Анезиади и В. Нагорневым [8], однако они не рассматривали это явление как фактор, существенно влияющий на морфогенез атеросклероза. Формирование стенозирующих АБ сопровождается значительным утолщением интимы КА и тем самым ведет к нарушению трансмуральной перфузии плазмы артерий, за счет которой обеспечивается питание сосудистой стенки. С нарушениями трансмуральной перфузии плазмы КА могут быть в определенной степени связаны механизмы развития деструктивных изменений КВ в фиброзных частях АБ [9, 10].

С выраженными повреждениями внеклеточных компонентов сосудистой стенки, включая КВ, связывается развитие нестабильности АБ. Результаты морфометрического исследования показали более высокое содержание ЛП и МФ и сниженное – КВ в нестабильных АБ, по сравнению со стабильными, причем прогрессирование нестабильности сопровождалось преимущественным уменьшением коллагеновых волокон в АБ. При исследовании ЭАЭ сегментов коронарных артерий во всех случаях нами отмечались признаки выраженного липоидоза коллагеновых волокон с развитием деструктивных изменений последних. При этом отмечалось утолщение КВ, значительное ослабление их окрашиваемости по Массону (гистологический метод окрашивания КВ), утрата четкости очертаний КВ, фрагментация их и образование бесформенных масс. Деструктивные изменения внеклеточного матрикса, характеризующиеся разрыхлением, фрагментацией и мукоидным набуханием КВ атеросклеротических бляшек сосудов, связывают главным образом с высокой активностью МФ. Как элемент клеточного воспаления МФ играют одну из ключевых ролей в дестабилизации АБ, продуцируя большое количество провоспалительных цитокинов, а также протеолитических ферментов, участвующих в деструкции внеклеточного матрикса бляшки [11–13]. Показано, что при формировании нестабильной АБ доминирующей из функций МФ является секреция матриксных металлопротеиназ, которые разрушают коллагеновые и эластические структуры и являются важнейшими медиаторами разрыва АБ [14, 15]. Снижение содержания коллагена в нестабильных АБ связано как с процессами дегградации, так и с нарушением его синтеза из-за уменьшения количества ГМК и их секреторной или пролиферативной активности либо из-за повышенного апоптоза ГМК [2, 14, 16, 17].

В наших исследованиях обнаружено уменьшение содержания Лп и МФ в нестабильных АБ под влиянием статинов. Снижение содержания липидов в нестабильных АБ при лечении статинами, являющимися ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы, обусловлено их снижением в плазме крови и меньшим поступлением в сосудистую стенку [18, 19]. Представляет интерес факт обнаружения ГМК-КоА-

редуктазы в АБ, полученных при коронарной атерэктомии у больных со стабильной и нестабильной стенокардией. В нестабильных АБ, по сравнению со стабильными, выявляется высокая экспрессия ГМК-КоА-редуктазы, что способствует дестабилизации АБ [20].

Статины также способны подавлять миграцию, пролиферативную и секреторную активность МФ, в частности секрецию металлопротеиназ, что приводит к стабилизации АБ за счет уменьшения деструкции внеклеточного матрикса и сохранения КВ [21, 22]. Это подтверждается результатами нашего исследования, где площадь КВ в нестабильных АБ больных ИБС, принимавших статины, больше по сравнению с больными, не принимавшими препараты. Однако в ряде исследований увеличения коллагеновых структур в АБ не отмечалось [23].

Влияние статинов на пролиферативную и секреторную активность ГМК исследователями оценивается неоднозначно. Ряд исследователей указывает на увеличение количества ГМК в АБ при изучении эффектов статинов, другие – на их уменьшение или на отсутствие каких-либо изменений в содержании ГМК [24–26]. По-видимому, различные представители статинов обладают разной антипролиферативной и проапоптотической активностью. Различия в действии статинов могут быть связаны с различной способностью препаратов проникать в клетки. Полагают, что липофильные статины вызывают апоптоз различных клеток сосудистой стенки, включая ГМК, тогда как гидрофильные не вызывают этого эффекта [27].

С изменением метаболической активности ГМК и МФ под влиянием статинов связывают их положительное влияние на процессы неоангиогенеза в АБ. У больных ИБС, принимавших препараты статинового ряда, показано снижение уровня эндотелиального фактора роста сосудов, основного фактора, влияющего на процессы васкуляризации, что приводит к угнетению ангиогенеза в АБ и ее стабилизации [10, 28].

В настоящей работе приведены результаты изучения патологии различных компонентов АБ в развитии их нестабильности, особо отмечена патология КВ. Ультроструктурные исследования АБ выявили наличие липидных включений между фибриллами КВ. Инфильтрация липидами КВ и их деструктивные изменения ослабляют стабилизирующие свойства коллагенового компонента АБ, играющего определяющую роль в прогрессировании нестабильности АБ. Выраженный липоидоз КВ, сопровождающийся их деструкцией, может способствовать накоплению атероматозных масс в атеросклеротических бляшках при ИБС, являться одной из причин развития некрозов в бляшках с их последующей кальцификацией.

Заключение

Липоидоз коллагеновых волокон в атеросклеротических бляшках при ИБС встречается постоянно, сопровождается деструкцией коллагеновых волокон и является одним из факторов, способствующих развитию нестабильности бляшек. Ультраструктурные исследования атеросклеротических бляшек коронарных артерий выявили наличие липидных масс между фибриллами коллагеновых волокон и деструктивные изменения последних. Морфометрический анализ отдельных структурных компонентов бляшек и их соотношения позволил выделить атеросклеротические бляшки, различающиеся по степени стабильности, причем степень уязвимости нестабильных бляшек определялась главным образом уменьшением количества стабилизирующих

структур, преимущественно коллагеновых волокон, и в меньшей степени зависела от содержания липидов и макрофагов. Структурные изменения, происходящие в нестабильных АБ под влиянием статинов, связанные с уменьшением площади липидов и Мф с одновременным увеличением КВ в бляшках, свидетельствуют о положительном влиянии этих препаратов на процессы, касающиеся метаболизма липидов, воспаления сосудистой стенки и стабилизации внеклеточного матрикса, и являются отражением морфологического проявления плеiotропного действия статинов на развитие атеросклероза.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Ragino YuI, Chernyavsky AM, Volkov AM, Volkova II, Voevoda MI. *Factors and mechanisms underlying the development of coronary atherosclerosis*. Novosibirsk: Nauka; 2011. Russian (Рагино ЮИ, Чернявский АМ, Волков АМ. и соавт. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза. Новосибирск: Наука; 2011).
2. Fishbein MC. *The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque*. *Cardiovasc Patbol*. 2010;19:6-11.
3. Aronov DM, Lupanov VP. *Atherosclerosis and coronary heart disease* Moscow: ALEV-V; 2008. Russian (Аронов ДМ, Лупанов ВП. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. М.: АЛЕВ-В; 2008).
4. Makris GC, Lavid A, Nicolaidis AN, Geroulakos S. *The effect of statins on carotid plaque morphology: a LDL-associated action or one more pleiotropic effect of statins?* *Atherosclerosis*. 2010;213(1):8-20.
5. Sbiomi M, Yamada S, Ito T. *Atheroma stabilizing effects of simvastatin due to depression of macrophages or lipid accumulation in the atheromatous plaques of coronary plaque-prone WHHL rabbits*. *Atherosclerosis*. 2005;178:287-94.
6. Cherpachenko NM, Drobkova IP, Zhdanov VS. *Effects of statins on lipid content in human aortic intima in atherosclerosis according to computer morphometry data*. *Kardiologiya*. 2008;5:4-9. Russian (Черпаченко НМ, Дробкова ИП, Жданов ВС. Влияние статинов на содержание липидов в интиме аорты человека при атеросклерозе по данным компьютерной морфометрии. Кардиология. 2008;5:4-9).
7. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Rosenfeld M.E, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis*. *Circulation*. 1995; 92(5): 1355-74.
8. Anestiady V, Nagornev V. *Morphogenesis of atherosclerosis*. Kishinev: 1982, p. 323. Russian (Анестиаду В, Нагорнев В. Морфогенез атеросклероза. Кишинев: 1982, С. 323).
9. Lilly L. *Pathophysiology of cardiovascular system diseases*. Moscow: 2007, p. 582. Russian (Лилли Л. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы. М.: 2007, С.5 82).
10. Shevchenko OP, Mishnev OD. *Ischemic heart disease*. Moscow: 2005, p. 416. Russian (Шевченко ОП, Мишнев ОД. Ишемическая болезнь сердца. М.:2005, С.416).
11. Yu Y, Koike T, Kitajima S, Liu E, Morimoto M, Sbiomi M, Hatakeyama K, Asada Y, Wang K-Y, Sasaguri Y, Watanabe T, Fan J. *Temporal and quantitative analysis of expression of metalloproteinases (MMPs) and their endogenous inhibitors in atherosclerotic lesions*. *Histol Histopathol*. 2008;23:1503-16.
12. Wang KY, Tabimoto A, Sasaguri Y. *Extracellular matrix and atherosclerosis*. *J UOEH* 2010;32:195-203.
13. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. *Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice*. *Circ J*. 2010;74:213-20.
14. Johnson JL. *Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability*. *Exper Rev Cardiovasc Ther*. 2007;5:265-82.
15. Peeters W, Moll FL, Vink A, Van der Spek PJ, de Kleijn D. PV, de Vries J-P PM, Verbeijen JH, Newby AC, Pasterkamp G. *Collagenase matrix metalloproteinase-8 expressed in atherosclerotic carotid plaques is associated with systemic cardiovascular outcome*. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2314-26.

16. Lysova NL, Trusov OA, Shchegolev AI, Mishnev OD. Pathological anatomy of unstable atherosclerotic plaque in ischemic heart disease. *Arkh. Patol.* 2007;4:22–5. Russian (Лысова НЛ, Трусов ОА, Щеголев АИ, Мишнев ОД. Патологическая анатомия нестабильной атеросклеротической бляшки при ишемической болезни сердца. *Арх пат.* 2007;4:22–5).
17. Shab PK. Inflammation and plaque vulnerability. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009;23:31–40.
18. Kitamoto S, Nakano K, Hirouchi J, Kobayashi Y, Kitajima S. Cholesterol-lowering independent regression and stabilization of atherosclerotic lesions by pravastatin and by antimonocyte chemoattractant protein-1 therapy in non human primates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1522–8.
19. Kovarnik T, Aschermann M. Regression of atherosclerotic plaques during treatment with statins. *Cas Lek Cesk.* 2004;143:669–74.
20. Lee CW, Park CS, Hwang I, Kim Y, Park DW, Kang SJ, Lee SH, Kim YH, Park SW. Expression of HMG-CoA reductase in human coronary atherosclerotic plaques and relationship to plaque destabilization. *Heart.* 2011;97:715–20.
21. Pucci A, Formato L, Muscio M, Brscic E, Pizzimenti S, Ferroni F, Ribezzo M, Toaldo C, Pettazzoni P, Ciamporocero E, Barrera G, Rinaldi M, Bergamasco L, Sheiban I, Spinnler MT. PPAR γ in coronary atherosclerosis: in vivo expression pattern and correlation with hyperlipidemic status and statin treatment. *Atherosclerosis.* 2011;218(2):479–85.
22. Croons V, Martinet W, De Meyer GR. Selective removal of macrophages in atherosclerotic plaques as a pharmacological approach for plaque stabilization: benefits versus potential complications. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;8:495–508.
23. Solem J, Levin M, Karlsson T, Grip L, Albertsson P, Wiclund O. Composition of coronary plaques obtained by directional atherectomy in stable angina: its relation to serum lipids and statin treatment. *J Intern Med.* 2006;259(3):267–75.
24. Pucci A, Sheiban I, Formato L, Celeste A, Brscic E, Moretti C, De Bernardi A, Alberti A, Bergamasco L, Trevi G, Fuster V. In vivo coronary plaque histology in patients with stable and acute coronary syndromes: relationships with hyperlipidemic status and statin treatment. *Atherosclerosis.* 2007;194(1):189–95.
25. Bellosa S, Arnaboldi L, Gerosa L, Canavesi M, Parente R, Baetta R, Paoletti R, Corsini A. Statins effect on smooth muscle cell proliferation. *Semin Vasc Med.* 2004;4:347–56.
26. Cuccurullo C, Yezzi A, Faria ML, De Cesare D, Di Francesco A, Muraro R, Bei R, Uccchino S, Spigonardo F, Chiarelli F, Schmidt AM, Cuccurullo F, Mezzetti A, Ci pollone F. Suppression of rage as a basis of simvastatin-dependent plaque stabilization in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2716–23.
27. Katsiki N, Tzilomalos K, Chatzizisis Y, Chatzizisis Y, Elisaf M, Hatzitolios AI. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on vascular cell apoptosis: beneficial or detrimental? *Atherosclerosis.* 2010; 211:9–14.
28. Semenova AE, Sergienko IV, Kukharchuk VV. Possible mechanisms of atherosclerotic plaque stabilization against the background of rosuvastatin therapy. *Atherosclerosis and dyslipidaemias* 2010;1:15–19. Russian (Семенова АЕ, Сергиенко ИВ, Кухарчук ВВ. Возможные механизмы стабилизации атеросклеротической бляшки на фоне терапии розувастатином. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2010; 1: 15–19).